

**Untersuchungen über die Häufigkeit
des
Phänotypus Le(a+) in Oberbayern**

Hellmut Stadler

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Dr. K. SALLER
Korreferent: Prof. Dr. B. ROMEIS
Dekan: Prof. Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 1961



Aus dem Institut für Anthropologie und Humangenetik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Karl Saller

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DES
PHÄNOTYPUS Le (a +) IN OBERBAYERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hellmut Stadler
aus München

München 1960

INHALTSÜBERSICHT

I. Angaben nach der Literatur:

Die Entdeckung eines neuen Antikörpers	
Die chemischen Bestandteile des Lewis-Antikörpers	
Die Problematik des Lewis-Systems	
Die Bezeichnungen der Geno- und der Phänotypen des Lewis-Merkmales	
Die Ausprägung des Lewis-Phänotypen	
Das Merkmal Le ^a	
Das Merkmal Le ^b	
Neue Aspekte durch Einführung der Gene X ^x , bzw. Le ^c	
Koppelung der Lewis-Gene	
Das Sekretorsystem und dessen Genetik	
Transformation der Lewis-Antigene an den Erythrozyten	
GRUBBS Untersuchungen und deren Ergebnisse	
Vorschlag einer Theorie zur Genetik des Lewis-Merkmales	
Die Erkenntnisse von CEPPELLINI	
PETTENKOFERS Vorschlag einer Theorie zur Genetik des Lewis-Merkmales	
Die Beobachtungen von ISEKI	
Überblick über das Lewis-Merkmal	
Das Lewis-Merkmal und seine Bedeutung	
Das Lewis-Merkmal in der forensischen Medizin	

II. Eigene Untersuchungen:

Material	
Technik	
Statistische Auswertung der Stichprobenergebnisse	
Diskussion	

III. Zusammenfassung

Die Entdeckung eines neuen Antikörpers

A. E. MOURANT (1) entdeckte 1946 im Serum einer Mrs. Lewis einen neuen, bis dahin unbekannten Antikörper. MOURANT bezeichnete diesen Antikörper nach der Spenderin des Serums, in dem er ihn zuerst gefunden hatte, als Anti-Lewis-Antikörper und die dazugehörigen Agglutinogene als Lewis-Faktor.

Mit dem Anti-Lewis-Antikörper konnte MOURANT die Erythrozyten verschiedener Blutgruppen von einer Stichprobe aus der englischen Durchschnittsbevölkerung in 25 % der Fälle zur Agglutination bringen.

1947 wurde durch JAKOBOWICZ (2) ein weiterer Antikörper, ebenfalls dem System Lewis zugehörig, entdeckt.

P. H. ANDERSEN (3) fand 1947 verschiedene Seren mit einem Antikörper, welcher in Blutproben einer Stichprobe aus der jugendlichen, dänischen Durchschnittsbevölkerung zu 21 % die Erythrozyten agglutinierte. Gleichzeitig beobachtete ANDERSEN, daß in 70 % der Fälle die Erythrozyten von Kindern durch den Antikörper agglutiniert wurden, nicht dagegen die der ebenfalls untersuchten Elternpaare.

1948 berichtet ANDERSEN (4) über einen weiteren, anscheinend demselben System zugehörigen Antikörper, der gegenüber dem schon früher entdeckten eine gegensätzliche Reaktionsweise zeigte, d. h. er agglutinierte die Erythrozyten nur der Blute, mit welchen der bereits bekannte Antikörper keine Reaktion gezeigt hatte.

Die chemischen Bestandteile des Lewis-Antikörpers

ANNISON und MORGAN (5) isolierten aus pseudo-mucinösen Ovarialcysten eine Le(a+) Substanz. Von dieser Substanz wurde die Anti-Lea-Antikörperreaktion stark gehemmt. Sie ist in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanz der Blutgruppe A ähnlich.

Die Le(a+) Substanz ist ein Mukoid mit einem Gehalt an Stickstoff von 5 %, an Acetyl von 10 %.

Sie enthält keine meßbaren Mengen Phosphor oder Schwefel.

Die Viskosität einer 0,5% Lösung in 0,85%iger NaCl-Lösung beträgt 1,36.

Keine charakteristische Absorption im Wellenlängenbereich von 220 — 300 m μ .

Nach Säurehydrolyse sind in der Substanz 57 % Glukose und 32 % Hexosamin als Base enthalten.

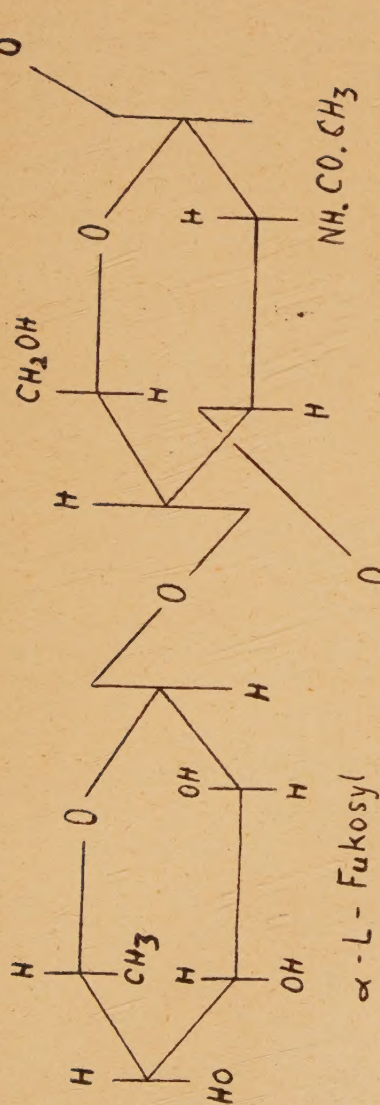
Der α -Aminosäurenstickstoff beträgt 37 % und der α -Aminostickstoff 92 % des Gesamtstickstoffgehaltes.

Als weitere Bestandteile konnten 1—Fucose, d—Galaktose, d—Chondrosamin, d—Glukosamin und 11 Aminosäuren ermittelt werden.

Die Sedimentationskonstante in der Svedberg-Ultrazentrifuge ist S_{20} , gleich $6,7 \times 10^{13}$, das Teilchengewicht beträgt 270 000.

WATKINS und MORGAN (6) kamen auf Grund ihrer näheren Untersuchungen über die Reaktionen der Blutgruppensubstanzen zu der Überzeugung, daß nur ein Teil eines Mucopolysaccharidmoleküls für dessen spezifische Eigenschaft verantwortlich ist.

Als entscheidend für die Reaktion der Le^a -Substanz halten WATKINS und MORGAN folgende Verbindung dreier Zuckermoleküle:



Die Problematik des Lewis-Systems

Seit der Entdeckung des Lewis-Merkmales wurde vor allem daran gearbeitet, dessen Genetik wenigstens teilweise aufzuklären. RACE a. SANGER (7) schreiben noch 1958 zu Beginn ihrer Ausführungen über das Lewis-System:

„Wenn die Genetik der Lewis-Gruppen besser verständlich ist, sollte es möglich sein, eine wohl abgestimmte Zusammenfassung des Systems zu schreiben, im Augenblick sind wir jedoch nicht in der Lage, mehr zu tun, als einzelne Beiträge zu bringen...“

Nach RACE a. SANGER (7) handelt es sich bei dem Lewis-System primär um ein Antigen-System von Speichel und Serum und erst sekundär um eines der roten Blutkörperchen. Wesentlich für die Erforschung des Lewis-Merkmales sind dessen enge Beziehungen zum Sekretorsystem. Es erscheint daher zweckmäßig, die Genetik des Lewis-Merkmales teilweise im Zusammenhange mit dem Sekretorsystem zu erörtern (s. u.!).

Die Bezeichnungen der Geno- und der Phänotypen des Lewis-Merkmales

1949 wurde in London von ANDRESEN, CALLENDER, FISHER, GRUBB, MORGAN, PICKLES und RACE eine einheitliche Nomenklatur festgelegt (8):

Alle Seren mit der gleichen Reaktionsweise wie das Original-Anti-Lewisserum von MOURANT (1) bezeichnete man als Anti- Le^a -Antiseren, die 1948 von ANDRESEN (4) beschrieben als Anti- Le^a -Antiseren.

Die zu den Antikörpern zugehörigen Antigene, sowie die diesen übergeordneten Gene erhielten die Bezeichnung Le^a , bzw. Le^b , die drei zu erwartenden Phänotypen $Le(a+b)$, $Le(a-b+)$ und $Le(a-b-)$. An dieser Stelle sei kurz in tabellarischer Form ein Überblick über die Häufigkeiten der jeweiligen Phänotypen gegeben:

Häufigkeiten der Lewis-Phänotypen in %

Land — Autor	$Le(a+b-)$	$Le(a-b+)$	$Le(a-b-)$
Dänemark			
Kopenhagen (ANDRESEN [4])	19,3	74,8	5,9
Kopenhagen (ANDRESEN [9])	18,0	72,0	10,0
England			
Manchester STRATTON [10])	22,0	70,0	8,0
Schweden			
Lund (GRUBB [11])	18,7	71,2	10,6
Schweiz			
Zürich (HÄSSIG [12])	21,3	65,1	13,6

Die Ausprägung des Lewis-Phänotypus

1951 machten ANDRESEN und HENNINGSEN (13) die Beobachtung, daß bei Kleinkindern der Phänotypus $Le(a+)$ in einem bei weitem höheren Prozentsatz erscheint, als bei Erwachsenen. Die Autoren erklären dies dadurch, daß sich im Laufe des ersten Lebensjahres zuerst das recessive Merkmal Le^a ausbildet, während das dominante Merkmal Le^b erst später in Erscheinung tritt. Es ist also bei Kleinkindern sogar der Phänotypus $Le(a+b+)$ möglich und zwar dann, wenn das Merkmal Le^a bereits voll ausgeprägt, Le^b aber erst langsam ausgebildet wird. ANDRESEN und HENNINGSEN gaben über die Häufigkeit von $Le(a+)$ bei verschiedenen Lebensaltern folgende Tabelle an:

Häufigkeit der $Le(a+)$ -Gruppe bei Kleinkindern (13)

Alter	1—3 Mon.	4—6 Mon.	7—9 Mon.	10—12 Mon.	Erwachs.
$Le(a+)$	79 %	73 %	36 %	29 %	21 %

RACE a. SANGER (7) untersuchten die Erythrozyten von zwei 17 Wochen alten Feten. Beide waren $Le(a-)$.

Desgleichen hat JORDAL (14) 50, 3 bis 6 Monate alte Feten getestet. Auch sie waren alle ausnahmslos $Le(a-b-)$. Le^a erscheint bald nach der Geburt. Die normale Erwachsenenfrequenz für $Le(a+)$ von 20 % ist nach 2 Jahren erreicht. Umgekehrt ist die Häufigkeit von Le^b bei Kindern noch zu hoch (14).

Das Merkmal Le^a

Nach RACE a. SANGER (7) ist die Frequenz der Gruppe $Le(a+)$ in England 22,38 %, ermittelt aus einer Gesamtzahl von 1796 Untersuchungen. Man findet auch bei der übrigen weißen Bevölkerung der Erde, jedenfalls nach den bisher vorliegenden Veröffentlichungen, immer annähernd die gleiche Frequenz für $Le(a+)$.

Das Vorkommen von $Le(a+)$ ist völlig unabhängig von den Blutgruppen des ABO-Systems (15).

Bereits MOURANT (1) begründete, daß das $Le(a+)$ -Merkmal in den roten Blutkörperchen vererbt wird.

Auf Grund seiner, schon eingangs erwähnten Beobachtungen, kam ANDRESEN (3) zu der Theorie, $Le(a+)$ sei ein recessives MENDELsches Erbmal. $Le(a+)$ -Personen müssen demnach bezüglich dieser Eigenschaft homozygot sein.

RACE a. SANGER (7) gaben eine Tabelle an, welche die Untersuchungsergebnisse über die Blutgruppen von 464 englischen Familien und deren 1025 Kindern zusammenfaßt, wobei die erwarteten Zahlen für $Le(a+)$ auf den oben angeführten Frequenzen, sowie der Voraussetzung recessiver Vererbung beruhen.

Die Lewis-Gruppen von 464 englischen Familien und Ihren 1025 Kindern (7)

1950 berichteten ANDRESEN, ANDERSEN, JORDAL und HENNINGSEN (9) über weitere Familienuntersuchungen. Die von diesen Autoren veröffentlichten Ergebnisse stützen ebenfalls die Theorie von der recessiven Vererbung der Gruppe Le(a+).

Paarung				Kinder			
Typ	Beob.	erwartet	χ^2	insg.	Le(a+) Beob. erw.	Le(a-) Beob. erw.	χ^2
Le(a+) x Le(a+)	18	23,25	1,19	39	39 39,00	0 —	—
Le(a+) x Le(a-)	167	161,19	0,21	359	130 115,31	229 243,69	2,76
Le(a-) x Le(a-)	279	279,56	0,00	627	72 64,71	555 562,29	0,91
zusammen:	464		1,40	1025			3,67

Für zwei Freiheitsgrade

p - etwa 0,5

Für zwei Freiheitsgrade

p - 0,15

Das Merkmal Le^b

ANDRESEN (4) beschrieb 1948 als erster einen zu Anti-Le^a gegensätzlichen Antikörper, der später (8) als Anti-Le^b bezeichnet wurde. Der Anti-Le^b-Antikörper schien ein zu Le^a „allelomorphes“ Antigen zu identifizieren.

Es wurden dann nach ANDRESEN noch viele Beispiele für den Antikörper Le^b gefunden, doch zeigten nahezu alle Anti-Le^b-Antiseren, ähnlich dem Originalserum, nur dann eine eindeutige Agglutination der Erythrozyten, wenn diese der Blutgruppe 0 oder A₂ angehörten.

ANDRESEN beobachtete nämlich, daß von seinem Anti-Le^b-Antiserum die roten Blutkörperchen der Gruppe A₁ in einem Prozentsatz von nur 42 % agglutiniert wurden, im Gegensatz zu den bei den Blutgruppen 0 und A₂ gefundenen Werten von rund 70 %. ANDRESEN erklärte dieses Phänomen als Folge einer Epistase, wonach das stärkere Merkmal A₁ das schwächere Le^b verdrängt.

Nach RACE u. SANGER (7) ergeben sich bei Beschränkung auf die Blutgruppen 0 und A₂ für Weiße folgende Phänotypus-Frequenzen.

Le(a+b—)	22 %
Le(a—b+)	72 %
Le(a—b—)	6 %

Bei Negern dagegen tritt der Phänotypus Le(a—b—) in einem bedeutend höheren Prozentsatz von 16 bis 22 % auf (7).

BRENDEMOEN (zit. n. 15), JAKOBOWICZ und SIMMONS (16) fanden stärkere Anti-Le^b-Antiseren, bei denen sich das Epistase-Phänomen in dem oben beschriebenen Ausmaße zeigte.

Dagegen schreiben RACE u. SANGER (7) anschließend zu Le^b: „Wir sind weit davon entfernt, die Vererbung von Le^b zu verstehen. Paarungen von Le(b+) × Le(b+) haben Le(b+) und Le(b—) Kinder. Das ist jedoch auch bei Paarungen Le(b—) × Le(b—) der Fall, auch wenn alle Mitglieder der Gruppe 0 angehören“.

Neue Aspekte durch Einführung der Gene Xx, bzw. Le^c

ANDRESEN und JORDAL (17) fanden 1949 im Serum der Blutgruppe A₁ Le(a—b—) einer Wöchnerin einen neuen Antikörper. Dieser agglutinierte die Erythrozyten in 90 % der 280 untersuchten Blutgruppen. 80 Blute der Gruppe 0 und A mit dem Phänotypus Le(a+b—), sowie 176 des Phänotypus Le(a—b+) reagierten positiv durch Agglutination, negativ dagegen 24 Blutgruppen des Phänotypus Le(a—b—). Letztere gehörten den Gruppen 0 und A₂ an. Die Autoren benannten diesen neuen Antikörper Anti-X. Sie nahmen ein neues, selbständiges Blutgruppensystem X an, welches durch zwei Gene X und x in Erscheinung tritt, wobei X dominant über x

ist. Dem Phänotypus X negativ = (X—) entspricht also der Genotypus xx. Das Merkmal X soll die Entwicklung aller Phänotypen des Lewis-Systems unterdrücken.

SIMMONS und JAKOBOWICZ (16) erweiterten die von ANDRESEN und JORDAL vorgeschlagene Theorie des Anti-X. Ihrer Annahme nach ist Anti-X eine Kombination von Anti-Le^a und Anti-Le^b. Dem Anti-X liegt ein drittes Gen Le^c zu Grunde, wobei das hypothetische Gen Le^c noch nicht nachgewiesen ist. Demnach müßte die Vererbung des Lewis-Merkmales durch drei allelomorphe Gene am Genlocus eines Chromosomenpaares vor sich gehen. Aus dem oben Beschriebenen läßt sich folgende Gegenüberstellung ableiten:

**Geno- und Phänotypus von System-X und dem Lewis-Merkmal
(n. ANDERSEN [9]).**

Phänotypus	Genotypus
Le(a+b—)X+	Le ^a Le ^a u. Le ^a Le ^c
Le(a—b+)X+	Le ^a Le ^b „ Le ^b Le ^b
Le(a—b—)X—	Le ^b Le ^c „ Le ^c Le ^c

Unter Zugrundelegung der Hypothese, Le^c sei dominant über Le^b, über Le^a (siehe unten!), könnte man folgenden Vergleich der Geno- und Phänotypen des Lewis-Merkmales zur Diskussion stellen:

Phänotypus	Genotypus
Le(a+b—)	Le ^a Le ^a
Le(a—b+)	Le ^a Le ^b , Le ^b Le ^b
Le(a—b—)	Le ^a Le ^c , Le ^b Le ^c , Le ^c Le ^c

Koppelung der Lewis-Gene.

Die Beobachtungen von MOHR (18, 19) sprechen sehr für die Koppelung zwischen den Lutheran- und den Lewisgruppen.

„Heute sieht es jedoch so aus, als bestünde die Koppelung zwischen den Lutheranen und den Ausscheidergenen (zit. v. RACE a. SANGER [7]).“

Das Sekretorsystem und dessen Genetik.

Die Blutgruppenantigene sind nicht nur auf die Erythrozyten beschränkt, sondern sie sind in allen Zellen und Körperflüssigkeiten enthalten. Yamakami (zit. v. [7]) entdeckte 1926 die Antigene A und B im Speichel. 1930 wiesen LEHRS (20) und PUTKONEN (21) unabhängig voneinander nach, daß die Ausscheidung der Antigene A und B im Speichel ein dimorphes Merkmal ist d. h., es gibt sowohl Ausscheider dieser Substanzen, als auch Nichtausscheider*).

SCHIFF und SASAKI (23) erkannten 1932, daß die Fähigkeit, A- B- und O-Antigene im Speichel auszuschcheiden, ein dominantes MENDELsches Merkmal ist. Die dafür verantwortlichen Gene, von den Autoren mit S und s bezeichnet, wobei S über s dominant ist und die Ausscheidung der Blutgruppenantigene bewirkt, sind nicht mit den Genen des ABO-Systems gekoppelt. Für die Gene S und s werden heute, nach dem Vorschlag von LEVINE et al. (zit n. [7]), die Bezeichnungen Se und se bevorzugt.

GRUBB (24) zeigte, daß das Phänomen der Ausscheidung mit dem Lewis-Merkmal associiert ist.

Transformation der Lewis-Antigene an den Erythrozyten.

1955 beobachteten SNEATH und SNEATH (25), daß sich Erythrozyten, denen das Antigen Le^a oder Le^b fehlt, bei Suspension in Le^a oder Le^b enthaltendem Plasma diese Antigene aufladen. Dieses Phänomen konnte nach erstmaliger Beobachtung in vivo in vitro nachgeahmt werden. Einem $Le(a-b+)$ Patienten wurde $Le(a+b-)$ Blut transfundiert. Nach der Transfusion wurde dem Patienten wieder eine Blutprobe entnommen und man fand, daß die Spendererythrozyten $Le(a+b+)$ geworden waren. „So mußten wir also die Lewis-Antigene der Erythrozyten nicht für direkt genetisch vorbestimmt halten, sondern für passiv aus dem Plasma erworbene Antigene“ (zit. v. RACE a. Sanger [7]).

MÄKELÄ und MÄKELÄ (26) bestätigten die Untersuchungsergebnisse von SNEATH und SNEATH. Die Autoren beobachteten außerdem, daß Speichel von Personen des Phänotypus $Le(a-b+)$ ihr Anti- Le^b -Antiserum stark hemmte, nicht dagegen das Serum der gleichen Person. Das Serum transformierte die $Le(b-)$ - zu $Le(b+)$ -Erythrozyten, was dagegen der Speichel nicht konnte.

* Die unqualifizierten Ausdrücke Ausscheider bzw. Nichtausscheider beziehen sich nur auf Ausscheidung von ABH-Antigenen.

Bezüglich der Unterschiede zwischen den O- und H-Antigenen sei auf die näheren Ausführungen von MARTIN und SALLER verwiesen (), sowie RASCH ().

MÄKELÄ und MÄKELÄ inkubierten nun Erythrozyten von Personen der Blutgruppe $A_1Le(b-)$, die aber Ausscheider von Le^b -Substanz waren, mit dem Plasma von Personen der Blutgruppe $A_2Le(b+)$. Alle fünf Proben wurden nach kurzer Zeit $Le(b+)$. Das Plasma dieser 5 Personen konnte rote Blutkörperchen der Gruppe $OLe(b-)$ nicht in $OLe(b+)$ transformieren. „Es scheint, als hätten sie auf diese Weise zweifelsfrei demonstriert, daß das Fehlen oder die Schwäche der Le^b -Reaktionen der Blutzellen von A_1 -Personen eher auf ein Fehlen von Le^b -Substanz in ihrem Plasma... zurückzuführen ist“. (zit. v. RACE u. SANGER [7])

Nach BROWN, GLYNN und HOLBORROW (27) wird die Le^a -Substanz im Speichel von $Le(a+b-)$ Nichtausscheidern durch Anti- Le^a -Immunsereen ausgefällt, nicht aber die Le^a -Substanz im Speichel von $Le(a-b+)$ Ausscheidern, obwohl sich bei letzteren im Agglutinationshemmungsversuch mit Anti- Le^a -Seren ein ziemlich hoher Titer nachweisen läßt. Dieses Phänomen versuchen die Autoren dadurch zu erklären, daß die blutgruppenspezifischen Makromoleküle der Ausscheider zwar sehr viele ABH-Determinanten aufweisen, aber nur wenige für Le^a . Demnach reichen die wenigen Le^a -Determinanten der $Le(a-b+)$ Ausscheider nicht aus für eine Ausfällung mit Anti- Le^a -Antiseren. Im Gegensatz dazu weisen die Makromoleküle der Nichtausscheider ausreichend viele Le^a -Determinanten auf für eine deutliche Ausfällung mit den entsprechenden Antiseren.

GRUBBs Untersuchungen und deren Ergebnisse.

GRUBB (11) veröffentlichte 1951 die Resultate seiner Blut- und Speicheluntersuchungen von je 500 südschwedischen Männern und Frauen. Die Befunde von ABH- und Lewis-Substanzen im Speichel, sowie deren enge Beziehungen zueinander, waren ausschlaggebend für GRUBBs Schlußfolgerungen, welche letztlich zu seinem Vorschlag einer Theorie der Vererbung des Lewis-Merkmales führten. Zwischen Ausscheidung und Nichtausscheidung von ABH- und Lewis-Substanzen im Speichel konnte GRUBB teilweise eine so enge Korrelation aufzeigen, daß er zu der Annahme kam, die Gene Se (von GRUBB als S bezeichnet) und Le^b sind identisch. GRUBB belegte diese Ansicht mit einer Tabelle:

Beziehung zwischen Ausscheidung von ABH- und Lewis- Le^b -Substanz (n. GRUBB [11]).

Secr. ABH	Secr. Le^b	n
+	+	796
—	—	202
+	—	2
—	+	0
		Σ 1 000

Bereits 1950 stellte GRUBB (28) die Forderung auf, das Lewis-System sollte nicht als Blutgruppensystem betrachtet werden, sondern in erster Linie als ein Antigensystem vom wasserlöslichen Mukoiden des Serums, GRUBB (28) gibt hierzu vier Gründe an:

1. findet man bei dem Phänotypus $Le(a+)$ regelmäßig auch Le^a -Substanz im Speichel. Umgekehrt gilt dasselbe für Le^b -Substanz bei Vorliegen des Phänotypus $Le(b+)$;
2. erscheinen Le^a - und Le^b -Substanzen sehr häufig im Speichel, ohne daß die entsprechende Agglutination der roten Blutkörperchen eintritt. Hierzu eine Tabelle von GRUBB (11):

**Untersuchung von Personen der Blutgruppe O- u. $A_2Le(a-)$
(n. GRUBB [11]).**

		Lea-subst. i. Speichel	Leb-subst. i. Sp.	n
O + A_2	$Le(a-b+)$ Secr. A.H.	99%	100%	370
	$Le(a-b-)$ Secr. A.H.	20%	98%	50
	$Le(a-b-)$ Non-Secr. A.H.	0%	0%	5

Außerdem beobachtet man bei dem Antigen Le^b im Speichel nicht das Phänomen der Epistase durch das Antigen A_1 , wie dies ANDRESEN für die Erythrozyten der Gruppe $A_1Le(b+)$ (s. o.) beschrieben hat.

3. findet sich in manchen Körperflüssigkeiten eine viel größere Menge an Lewis-Substanz als in den roten Blutkörperchen.

4. kann das Le^a -Antigen ziemlich leicht aus den Erythrozyten herausgewaschen werden (BRENDAMOEN [29], GRUBB und MORGAN [30]):

Die Wechselwirkungen zwischen dem ABO- und dem Lewis-System, z. B. das Phänomen der Epistase bei der Blutgruppe $A_1Le(b+)$ (s. o.), werden von GRUBB (11) folgendermassen erklärt:

„Gene mindestens drei verschiedener Orte des Chromosomenpaares (1/ ABO 2/ Le^a 3/ Le^b (=S-s)) streiten sich um eine bestimmte, gegebene Menge Substrates. An den Erythrozyten beobachtet man nur das Ergebnis des Ringens der verschiedenen Blutgruppengene um eine begrenzte Zelloberfläche. Dagegen besteht bezüglich der Manifestation des Lewis-Systems an den roten Blutkörperchen zusätzlich auch noch ein Streit um eine bestimmte gegebene Menge Substrates.“

Vorschlag einer Theorie zur Genetik des Lewis-Merkmales.

Wie auch ANDRESEN et al. (9) lehnte GRUBB (11) eine Theorie der Vererbung des Lewis-Merkmales durch drei allelomorphe Gene Le^a , Le^b und $Le^?$ an einem Ort des Chromosomenpaares ab, weil er bei der Berechnung der Genfrequenzen zu der Summe $Le^a + Le^b + Le^?$ gleich 1,3601 kam.

GRUBBs Berechnungen lag die BERNSTEINSche Formel zu Grunde (31).

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Le}^a = 1 - & \sqrt{0,015 + 0,083} & = 0,6870 \\
 \text{Le}^b = 1 - & \sqrt{0,015 + 0,187 + 0,5506} & \\
 \text{Le}^? = 1 - & \sqrt{0,015} & = 0,1225 \\
 \hline
 \text{Le}^a + \text{Le}^b + \text{Le}^? & \approx & = 1,3601
 \end{array}$$

(das hierzu verwendete Zahlenmaterial entnahm GRUBB aus den von ihm beobachteten Frequenzen der Lewis-Phänotypen [11]).

Die Differenz zu 1,000 ist 0,3601, während die zulässige Standardabweichung von der BERNSTEINSchen Formel nur 0,037 beträgt!

Sollten weiterhin Le^a und Le^b allelomorphe Gene sein, dann fehlt Personen des homozygoten Genotypus Le^bLe^b notwendigerweise ein Le^a -Gen. „Die Annahme scheint ziemlich natürlich, daß Personen des Genotypus Le^bLe^b in der Blutgruppe $\text{Le}(b+)$ zu finden sind. Die gegenteilige Forderung erhob RASCH (32) 1950 (n. GRUBB [28]).“

GRUBB (11) kommt nun zu den weiteren Schlußfolgerungen:

5. Die Frequenz des Genotypus Le^bLe^b beträgt mindestens 20%.

6. verteilen sich die Genotypen Le^bLe^b gleichermaßen auf Personen der Blutgruppen 0 und $\text{A}_2\text{Le}(a-b+)$.

Aus 1) (siehe oben!) ergibt sich, daß Ausscheider von Le^a -, bzw. Le^b -Substanz das entsprechende Gen in ihrem Genotypus besitzen. Nach GRUBB (11) müßten nun, unter Annahme von Le^a und Le^b als allelomorphen Genen, auf alle Fälle die Angehörigen der Blutgruppen 0 und $\text{A}_2\text{Le}(a-b+)$ in mindestens 20% Nichtausscheider von Le^a - Le^a -Substanz in ihren Sekreten sein. Wie dagegen die Befunde GRUBBs zeigen, fehlt Le^a -Substanz nur in weniger als 10%. „Aus diesen Gründen klingt es ziemlich unwahrscheinlich, daß Le^a und Le^b allelomorphe Gene sind (11).“

GRUBB (11) stellte nun drei Richtlinien auf.

Sie ergaben sich als notwendige Folge seiner Untersuchungsergebnisse und der auf sie gestützten Überlegungen:

1. Das Lewis-System kann nicht durch drei oder mehr allelomorphe Gene erklärt werden.

2. Le^a und Le^b können keine allelomorphen Gene sein.

3. Das Gen Le^b kann als identisch mit dem Gen Se für die Ausscheidung von ABH-Substanz angesehen werden.

Als Konsequenz des oben Gesagten ergibt sich für GRUBB (11) die Annahme zweier verschiedener Orte des Chromosomenpaares als zuständig für das Lewis-System. Diese würden durch die zwei Genpaare Le^aLe^a und Le^bLe^b eingenommen, wobei „die Bezeichnungen Le^a und Le^b nur angenommen wurden, um die Hypothese zu erklären (11)“. Nach GRUBBs Hypothese erklärt sich also die Vererbung des Lewis-Merkmales durch die Gene

$\left. \begin{array}{l} \text{Le}^b \text{ u. } \text{Le}^\beta \\ \text{Le}^a \text{ u. } \text{Le}^\alpha \end{array} \right\} \text{ diese Gene sind hypothetisch}$

dabei ist $\text{Le}^b = \text{Se}$, $\text{Le}^\beta = \text{se}$.

Hiervon läßt sich nach GRUBB (11) die folgende Tabelle ableiten:

Schema des Lewis-System (n. GRUBB [11]).

Gene: Le^a , Le^a (hypothet.), Le^b (Gen Se), $\text{Le}^\beta (= \text{se})$

Allelomorphe Gene: $\text{Le}^a\text{-Le}^\alpha$, $\text{Le}^b\text{-Le}^\beta$

Genfrequenzen: $\text{Le}^a = 0,6870$, $\text{Le}^\alpha = 0,3130$

$\text{Le}^b = 0,5528$, $\text{Le}^\beta = 0,4472$

Genotypes (Prefix Le omitted)	Phenotypes			Calc. frequency.
	ABH	Saliya Le^a	Blood Le^b	
aa bb	+	+	a— b?	14,4
aa b β	+	+	a— b?	23,3
a α bb	+	+	a— b?	13,1
a α b β	+	+	a— b?	21,3
aa $\beta\beta$	—	+	a+ b—	9,4
a α $\beta\beta$	—	+	a+ b—	8,6
a α bb	+	—	a— b—	3,0
a α b β	+	—	a— b—	4,8
a α $\beta\beta$	—	—	a— b—	2,0
				99,9%

b? bedeutet: b kann positiv sein oder nicht, was von der ABO-Gruppe und noch anderen Faktoren abhängig ist.

Um die Unstimmigkeiten zwischen der von ANDRESEN und JORDAL vorgeschlagenen Theorie über das Blutgruppensystem (siehe oben!) und seiner eigenen auf einen Nenner bringen zu können, stellt GRUBB (11) den Vorschlag zur Diskussion:

Anti-La ist gleich Anti-X, gleich Anti-se.

GRUBB (11) schreibt 1953: „Eine Theorie betreffs der Erbllichkeit des Lewis-Systems muß, soweit man beurteilen kann, sowohl die Blutkörperchenphänotypen als auch die Manifestationen dieses System im Speichel beschreiben können.“

Die Erkenntnisse von CEPPELLINI (zit. n. [7]).

RACE a. SANGER (7) schreiben zu den Forschungen CEPPELLINI: 1951 schlug GRUBB (11) eine allgemeine Theorie der Lewisgruppen vor, die zu dieser Zeit zu kompliziert schien, um glaubhaft zu sein. Zudem fehlte die Sicherung durch Familienuntersuchungen. CEPPELLINI hat den Großteil der Arbeit geschafft und es hat den Anschein, als sei eine Lösung in Sicht. Im allgemeinen scheinen CEPPELLINI's Familienuntersuchungen die außerordentlich weitblickenden Ideen von GRUBB zu bestätigen.

„Die brillanten Behauptungen von GRUBB (11), die Ausscheidergene würden auch von den Lewisgenen unabhängig vererbt, wurde von CEPPELLINI gefestigt.“

Entsprechend den Beobachtungen GRUBBs (11), beurteilt CEPPELLINI ebenfalls die Lewisgruppen vorzugsweise nach dem Speichel. Wegen der engen Verknüpfung der Bezeichnungen $Le(a+b-)$, $Le(a-b+)$ und den Lewis-Antigenen der roten Blutkörperchen, verwendete CEPPELLINI für die Lewis-Substanzen im Speichel das Symbol L, falls sie fehlten nl, für die entsprechenden Gene L und l.

Der Ausgangspunkt für CEPPELLINI's Betrachtungen sind seine Blut- und Speicheluntersuchungen von 518 Personen aus Ferrara und seine Familienuntersuchungen von 84 Elternpaaren und deren 262 Kindern. Aus CEPPELLINI's Familienuntersuchungen geht hervor, daß die Ausscheidung-Nichtausscheidung von Le^a -Substanz im Speichel ein erbliches Merkmal ist. Ferner wird durch sie die Behauptung GRUBBs unterstützt, die Ausscheidung von Le^a - und ABH-Substanz im Speichel ist von je einem ungekoppelten Gen abhängig. RACE a. SANGER (7) stellen zu einem Vergleich in einer Tabelle die Untersuchungen GRUBBs (11) denen von CEPPELLINI gegenüber:

Ausscheidung im Speichel der Antigene Le^a und ABH unabhängig voneinander (n. [7]).

	GRUBB (11)		CEPPELLINI	
	Le^a		Le^a	
	L	nl	L	nl
Ausscheider	715 (721,6)	85 (78,4)	374 (374,1)	50 (49,9)
ABH				
Nichtausscheider	187 (180,4)	13 (19,6)	83 (82,9)	11 (11,1)

die eingeklammerten Zahlen zeigen die erwartete Anzahl unter der Voraussetzung, daß es keine Beziehung zwischen der Ausscheidung der beiden Substanzen gibt. L und nl bezeichnen den Phänotypus.

Nach CEPPELLINI's Hypothese ist für die Ausscheidung von Le^a -Substanz ein einfaches Paar allelomorpher Gene verantwortlich, wobei das Gen L, dominant über l, die Ausscheidung von Le^a -Substanz im Speichel verursacht.

Diese Hypothese wird durch folgende Tabelle belegt:

Familienverteilung von L und nl (n. [7]).

Paarungen	Kinder		
	L	nl	n
67 L x L	184	14	198
17 L x l	40	24	64

Die Theorie einer Vererbung des Lewis-Merkmales nach CEPPELLINI soll durch die nächste Tabelle illustriert werden. Wenn diese Theorie richtig ist, dann ergibt sich aus ihr nach RACE a. SANGER (7), daß eine Paarung $Le(a+) \times Le(a+)$ ein $Le(a-)$ Kind hervorbringen könnte (es müßten dabei die Genotypen $seseLl \times seseLl$ vorliegen). Auf dem Pariser Kongreß brachte CEPPELLINI (zit. n. [7]) ein Beispiel für eine solche Familie.

Bezüglich des Gens Le^b geben RACE a. SANGER (7) an:

„Der Platz von Le^b ist noch unsicher. Entsprechend CEPPELLINI's Beobachtung kann Le^b als ein Produkt der Wechselwirkung der Gene Se und L angesehen werden...

„Wir versuchen, Le^b so wenig wie möglich in Betracht zu ziehen — es scheint kein Le^b -Gen zu geben — und wir neigen zu der Ansicht, Le^b sein ein Produkt der Wechselwirkung zwischen den ABO-Genen und dem Gen Se und dem Gen L.“

Das Lewis-System und die Ausscheidung von ABH.

(CEPPELLINI, zit. n. [7]).

Genotypus	Phänotypus			
	Speichel		Blutzellen	
	ABH	Le^a	Le^b	
SSeLL	+	+	+	$Le(a-b+)^{**}$
SeSeLl				
seSeLL				
seSeLl				
sèseLL	—	+	—	$Le(a+b-)^{***}$
seseLl				
SeSell	+	—	—*	$Le(a-b-)$
Sesell				
sesell	—	—	—	

* Entsprechend GRUBB (11) ist dies der einzige, aber sehr wichtige Unterschied zwischen den beiden Beobachtungen.

** 7 von 113 (A_2 und O) fehlte Le^b auf den Blutzellen.

*** 6 von 68 (A_1 , A_2 und O) fehlten an den Blutzellen Le^a .

PETTENKOFERs Vorschlag einer Theorie zur Genetik des Lewis-Merkmals

Zu PETTENKOFERs Überlegungen schreiben RACE a. SANGER (7). „PETTENKOFER bringt eine Theorie, sie ist jedoch in deutscher Sprache und überfordert uns: Lewistheorien sind schon im Englischen schwierig genug.“

PETTENKOFER (33) schloß sich der bereits von ANDRESEN (3) geäußerten Meinung an, daß das Gen Le^a ein recessives, Le^b ein dominantes MENDELSches Erbmal ist. Wenn Le^a ein recessives Gen ist, dann müßten alle Personen des Phänotypus $Le(a+b-)$ den Genotypus Le^aLe^a haben. d. h., eine Elternkombination $Le(a+) \times Le(a+)$ kann auch nur $Le(a+b-)$ Kinder hervorbringen. GRUBB (11), GRUBB und MORGAN (30) und ANDRESEN et al. (9) beobachteten, daß alle Personen des Phänotypus $Le(a+b-)$ und der Blutgruppe 0 oder A_2 , keine Ausscheider von ABH-Substanzen sind, sondern nur Le^a -Substanz sekretieren. Bezüglich der Ausscheidung liegt bei diesen Personen der Genotypus $sese$ vor. Setzt man nun (n. PETTENKOFER [33]) statt des Gens se Le^a an, so kommt man wieder auf den Genotypus Le^aLe^a .

Nach GRUBB und MORGAN (30) sind alle $Le(a-b+)$ -Personen Ausscheider von ABH-Substanz, d. h., sie müssen mindestens ein Gen Se besitzen. Diese Beobachtung und Schlußfolgerung wurde durch GRUBB (11) erneut bestätigt (sh. o.). PETTENKOFER (33) äußerte unabhängig von GRUBB (11) die Ansicht, Le^b kann dem Gen Se gleichgesetzt werden. GRUBB und MORGAN fanden bei Menschen des Phänotypus $Le(a-b+)$ zwei Gruppen, wovon die Personen der einen Le^a und Le^b ausscheiden, die von der anderen aber nur Le^b . Nach PETTENKOFER ist der ersten Gruppe der Genotypus Le^aLe^b zuzuschreiben, der 2. der Genotypus Le^bLe^b .

ANDRESEN et al. (9) beachteten Paarungen $Le(a-b+) \times Le(a-b+)$, aus denen $Le(a+b-)$ -Kinder hervorgingen. Nach PETTENKOFER kann man diese Beobachtung als Beweis betrachten für die Behauptung, daß die heterozygoten Genotypen Le^aLe^b im Phänotypus $Le(a-b+)$ enthalten sind, woraus sich ableitet: Le^b ist dominant über Le^a .

SIMMONS und JACOBOWICZ (16), ANDRESEN et al. (9), GRUBB (11), GRUBB und MORGAN (30) fanden Ausscheider und auch Nichtausscheider des Phänotypus $Le(a-b-)$.

PETTENKOFER (33) gibt nun seine folgende Erklärung hierfür:

„Wir glauben, diese Tatsache damit erklären zu können, daß im Phänotypus $Le(a-b-)$ neben dem Gen Le^c auch das Gen $Le^a(se)$ oder das Gen $Le^b(se)$ enthalten sein kann.“ RACE a. SANGER (22) fanden $Le(a+b-)$ -Kinder, hervorgegangen aus Paarungen $Le(a-b-) \times Le(a-b-)$. In den elterlichen Genotypen mußte also jeweils ein Le^a -Gen enthalten gewesen sein.“

SIMMONS und JAKOBOWICZ (16) beobachteten eine Le(a—b)-Person, die Le^b-Substanz im Speichel ausschied, aber keine Le^a-Substanz.

„Also muß auch das Gen Le^b im Phänotypus Le(a—b—) enthalten sein. Da nach unserer Auffassung das Gen Le^c dominant über Le^b, über Le^a sein muß, ist es erklärlich, daß trotz Vorhandenseins von Le^a oder Le^b die Blutkörperchen mit Anti-Le^a sowie Anti-Le^b negativ reagieren. Die restlichen Menschen dieses Phänotypus, die weder Le^a noch Le^b-Substanz ausscheiden, müssen dem Genotypus Le^cLe^c angehören.“ (33).

Während der Drucklegung von PETTENKOFERs Arbeit (33), wurden die Untersuchungen GRUBBs (11) gerade veröffentlicht. In dieser Publikation führte GRUBB die Theorie einer Genetik des Lewis-Merkmales durch drei Allele mittels seiner Berechnung der Genfrequenzen nach der BERNSTEINschen Formel ad absurdum. PETTENKOFER verteidigte seine Anschauungen durch erneute Berechnung der Genfrequenzen, aufbauend auf dem von GRUBB veröffentlichten Zahlenmaterial (11):

Genhäufigkeit Le ^a =	$\sqrt[3]{0,187}$	= 0,4324
„ Le ^b = 1 —	$\sqrt[3]{0,187}$ —	$\sqrt[3]{0,002} = 0,5229$
„ Le ^c =	$\sqrt[3]{0,002}$	= 0,0447
Genhäufigkeit Le ^a + Le ^b + Le ^c		$\Sigma = 1,0000$

Diese Publikation wurde von GRUBB (34) unmittelbar erwidert: „Bei der Beurteilung dieser Ausführungen muß berücksichtigt werden, daß PETTENKOFER davon ausgeht, daß die Summe der Genfrequenz (Le^a + Le^b + Le^c) 1 ist gleich ($\sqrt[3]{x} + 1 - \sqrt[3]{x} - \sqrt[3]{y} + \sqrt[3]{y}$).“ Daraufhin veröffentlichte PETTENKOFER (35) eine neue Berechnung der Genfrequenzen unter Zuhilfenahme von GRUBBs (11) Zahlenmaterial. Er schlug dabei einen anderen Rechenweg ein, nach welchem sich die Genfrequenzen von Le^b direkt aus dem Phänotypus Le(a—b+) ermitteln läßt. PETTENKOFER berechnete nunmehr folgende Genfrequenzen:

Genhäufigkeit Le ^a =	0,4324
„ Le ^b =	0,5156
„ Le ^c =	0,0447
	<u>0,9927</u>

Man kann also PETTENKOFERs Vorschlag (33) einer Theorie über das Lewis-Merkmal folgendermaßen zusammenfassen:

Das Lewis-Merkmal vererbt sich durch drei allelomorphe Gene an einem Ort des Chromosomenpaares. Für die Gene Le^c, Le^b, Le^a ergibt sich die Dominanzreihe:

$$\text{Le}^c \supset \text{Le}^b \supset \text{Le}^a.$$

PETTENKOFER (33) veranschaulicht seine Theorie mit einer Tabelle:

**Anschauungen über Serologie und Genetik des Lewis-Blutgruppensystems
(n. PETTENKOFER [33])**

Phänotypus	ABH-Aussch. im Speichel	vermutl. Genotypus	Fähigkeit zur Bildung v. Antikörpern
Le(a+b—) X+	se se	Le ^a Le ^a	Anti-Le ^b
Le(a—b+) X+	se Se Se Se	Le ^a Le ^b Le ^b Le ^b	Anti-Le ^a
Le(a—b—) X—	se Se Se?	Le ^a Le ^c Le ^b Le ^c Le ^c Le ^c	Anti-Le ^b Anti-Le ^a Anti-Le ^a und Anti-Le ^b (Anti-X)

Die Beobachtungen von ISEKI et al. (36)

ISEKI und Mitarbeiter gewannen die für ihre Untersuchungen notwendigen Lewis-Antikörper durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichem Speichel. Es gelang ihnen, das von PETTENKOFER (33) für die von ihm vertretene Theorie der Vererbung des Lewis-Merkmales hypothetisch geforderte Gen Le^c durch Antigen-Antikörperreaktion direkt nachzuweisen.

Zur Gewinnung des Anti-Le^a-Antikörpers immunisierten ISEKI et al. Kaninchen mit dem Speichel von Nichtausscheidern der Gruppe Le(a+b—), welcher eine große Menge Le^a-Substanz enthält. Aus dem Kaninchenimmunserum wurde durch entsprechende Vorbehandlung mit roten Blutkörperchen der Gruppe Le(a—b+) ein gegen die Erythrozyten der Gruppe Le(a+b—) gerichtetes Anti-Le^a-Antiserum mit einem Agglutinationstiter von 1:16 bis 1:32 dargestellt. Das Antiserum reagierte nur mit den roten Blutkörperchen der Gruppe Le(a+b—). Der so gewonnene Antikörper war ein inkomplettes Kälteagglutinin, welches keine Reaktionen zeigte bei Temperaturen um 37° Celsius. Letzteres gilt ebenso auch für die noch zu beschreibenden, von ISEKI et al. gefundenen Anti-Le^b(—Le^c)-Antikörper.

Durch die Immunisierung der Kaninchen mit Speichel wurden in deren Immunserum auch Präcipitine gegen den menschlichen Speichel gebildet. Wurde nun das Immunserum mit dem Speichel einer Person der Gruppe Le(a—b+) vorbehandelt, so resultierte ein ausschließlich gegen den menschlichen Speichel der Gruppe Le(a+b—), also gegen Le^a-Substanz, gerichtetes Präcipitin mit einem Titer von 1:32 bis 1:64.

Anti-Le^b-Antiseren, sowie Anti-Le^b-Präcipitine für den Speichel, wurden von ISEKI et al. durch das der Darstellung der Anti-Le^a-Antikörper entsprechende Vorgehen gewonnen. Der Titer des Anti-Le^b-Antiserums

betrug für die Blutgruppen 0 und B 1:4 bis 1:8, während er bei Gruppe A₁ sehr niedrig war. Dies entspricht dem von ANDRESEN (4) bei der Blutgruppe A₁Le(a—b+) beschriebenen Epistase-Phänomen (siehe oben). Der Anti-Le^b-Präcipitintiter war 1:8 bis 1:16.

Die von ISEKI und Mitarbeiter (36) durch Immunisierung von Kaninchen gewonnenen Anti-Le^a-(Le^b)-Antiseren wurden mit den entsprechenden, von MOURANT zur Verfügung gestellten Seren identifiziert.

Zur Darstellung des Anti-Le^c-Antikörpers immunisierten ISEKI et al. Kaninchen mit Speichel der Gruppe Le(a—b—), der weder mit Anti-Le^a noch Anti-Le^b-Präcitin reagiert hatte. Das Immuneserum wurde mit Blutkörperchen der Gruppe Le(a+b—) und denen der Gruppe Le(a—b+) vorbehandelt. Das daraus resultierende Anti-Le^c-Antiserum mit dem Agglutininintiter von 1:2 bis 1:4 reagierte nur mit den Erythrozyten der Gruppe Le(a—b—).

Wurden nun Kaninchen mit Ausscheider-Speichel, welcher 0(H)-Substanz enthielt, der Gruppe Le(a—b—) immunisiert, das Immuneserum mit dem Speichel von Nichtausscheidern vorbehandelt, so wurde Anti-0(H)-Präcitin gewonnen. Wurde dieses weiterhin mit Ausscheider-Speichel der Gruppe Le(a—b+) behandelt, so war das Ergebnis ein Anti-Le^c-Präcitin, welches nur mit dem Speichel der Gruppe Le(a—b—) reagierte und einen Präcipitintiter von 1:4 zeigte.

ISEKI und Mitarbeiter schreiben (36): „Jeder dieser Antikörper wurde mit menschlichen Blutkörperchen und menschlichem Speichel zur Reaktion gebracht. Es ergab sich das Resultat, daß das Lewis-Blutgruppensystem in drei Untergruppen eingeteilt ist, Le(a+b—c—), Le(a—b+c) und Le(a—b—c+) und daß die Gruppe Le(a—b—c+) zwar selten, aber doch auch bei Nichtausscheidern gefunden wird, deren Speichel, neben Anti-Le^c, auch eine schwache Reaktion mit Anti-Le^a-Präcipitin zeigt.“

„Erwachsene der Gruppe Le(a+b—c—) sind Nichtausscheider, deren Speichel viel Le^a-Substanz, aber weder Le^b- noch Le^c-Substanz enthält.

„Personen der Gruppe Le(a—b+c—) sind Ausscheider, deren Speichel prinzipiell Le^b-Substanz enthält und im allgemeinen eine kleine Menge Le^a-Substanz.

„Personen der Gruppe Le(a—b—c+) sind im allgemeinen Ausscheider und nur ganz selten Nichtausscheider. Einige von ihnen haben im Speichel neben prinzipiell Le^c- auch Le^a-Substanz, aber kaum eine Spur Le^b, während andere dagegen neben Le^c auch Le^b zeigen, aber nur einen verschwindenden Anteil Le^a...“

„Bezüglich der Vererbung der Lewisblutgruppen... soll hier nur soviel erwähnt werden, daß es nach Beurteilung der Beziehung der Lewis-Substanzen zu den roten Blutkörperchen und zum Speichel den Anschein hat, das Gen Le^c sei dominant über Le^b und Le^a, und das Gen Le^b über Le^a“ (36).

Überblick über das Lewis-Merkmal

Zunächst seien die engen Beziehungen des Lewis-Merkmales und des Sekretorsystems nochmals durch zwei Tabellen veranschaulicht (Tabelle II umseitig).

Tabelle I

Frequenzen für Nichtausscheider von ABH-Substanz, zusammengestellt nach RACE a. SANGER (7)

Population	Land	Autor	n	%
Ägypter	Kairo	(MOHARRAM 1943)	500	22,20
Europäer				
	Dänemark			
	Kopenhagen	(HARTMANN 1941)	100	26,0
	Kopenhagen	(ANDRESEN 1952)	300	19,48
	Deutschland			
	Berlin	(SCHIFF u. SASAKI 1932)	100	29,0
	England			
	London	(THOMSON 1953)	147	25,17
	Italien			
	Pavia	(FORMAGGIO 1951)	2000	16,80

**Zusammenstellung über die Verteilung des Lewis-Merkmales und des
Sekretorsystems (n. RACE u. SANGER und PETTENKOFER)**

LAND - A U T O R			n	$\% \text{ Le}(a+)$	$\% \text{ Le}(a-)$	$\% \text{ se}$	$\% \text{ Se}$
Amerika	New York	(MILLER 1950)	460	22,83			
Australien	Melbourne	(SIMMONS 1951)	1123	26,50	73,50	27,0	73,0
	Melbourne	(SIMMONS 1951)	500	26,50	73,50		
Europa							
Dänemark	Kopenhagen	(ANDRESEN 1947)	784	21,17			
	Kopenhagen	(ANDRESEN et al.)	323	25,70	74,30	26,6	73,4
	Kopenhagen	(JORDAL u. LYNDROP 1952)	1000	18,70			
Deutschl.	Berlin	(RASCH 1950)		21,26			
England	Cambridge	(MOURANT 1946)	96	25,1			
	London	(RACE 1949)	571	22,77			
	London	(GRUBB u. MORGAN 1949)	212	22,17	77,83	23,11	76,89
Frankreich	Paris	(SALMOM u. MALASSENET 1953)	1100	19,0			
Holland	Amsterdam	(v.d. HEIDE 1951)	164	20,12			
Norwegen	Oslo	(BRENDAMOEN 1949)	407	21,62	78,38		
	Oslo	(BRENDAMOEN 1953)	1055	18,01			
Schweden	Lund	(GRUBB 1951)	1000	18,70			

Der Vergleich der beiden Tabellen scheint die Ansicht verschiedener Autoren zu bestätigen (PETTENKOFER und ANDRESEN siehe oben), daß die Gene Le^a und se identisch sind.

Allerdings ist es bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse über das Lewis-Merkmal unmöglich, etwas Bestimmtes auszusagen. Immerhin aber schreiben RACE u. SANGER (7): „Obgleich es dem Leser dieses Berichtes nicht glaubhaft erscheint, meinen wir doch, daß sich das Hauptproblem der Wechselbeziehung der ABO-Gruppen, der Ausscheidung und der Lewis-Gruppen einer Lösung nähert.“

Das Lewis-Merkmal und seine Bedeutung.

Bisher hat das Lewis-Merkmal neben wissenschaftlichem hauptsächlich klinisches Interesse erweckt. Als Ursache dafür kommen vor allem mehrere Transfusionszwischenfälle in Frage, welche sich als Folge einer Inkompatibilität des Empfängerblutes mit dem Spenderblut nach mehrmaligen Blutübertragungen ereigneten. In der Literatur wurde von 4 Transfusionszwischenfällen hämolytischer Natur berichtet, welche sicher auf eine Antigen-Antikörperreaktion des Lewis-Merkmales zurückzuführen waren (37, 38, 39, 40).

HÄSSIG et al. (12) beschrieben 9 Transfusionszwischenfälle, welche sich durch Schüttelfröste, Urtikarien u. dgl. manifestierten. In 2 Fällen wurden Hämolyseerscheinungen durch wärmeaktive Lewis-Antikörper verursacht. Die Autoren nahmen an, daß sich durch vorausgegangene Bluttransfusionen wärmeaktive Anti-Lea-Antikörper gebildet hatten, welche bei Retransfusionen von Le(a+)-Blut zur Hämolyse führten. Bezüglich der serologischen Charakteristiken haben die inkompletten Lewis-Antikörper große Ähnlichkeit mit den inkompletten Anti-A und Anti-B-Antikörpern.

1956 berichtete ANTTINEN (41) von einem schweren Transfusionszwischenfall. Durch ein Anti-Lea-Agglutinin wurde eine Hämolyse verursacht.

Nach SALMON und MALASSENET (42) können trotz Anwesenheit von wärmeaktiven, kompletten und inkompletten Lewis-Antikörpern im mütterlichen Serum gesunde Kinder geboren werden.

PETTENKOFER und HOFBAUER (43) halten das Lewis-Merkmal für bedeutungslos bezüglich der Entstehung des klassischen Morbus hämolyticus neonatorum. Gleichfalls lehnen die Autoren einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Lewis-Antikörpern und Fehlgeburten als unwahrscheinlich ab.

ELBEL, PROKOP und SCHLEYER (44) vertreten dagegen die Ansicht, daß wahrscheinlich jedes Blutgruppen-Blutfaktorantigen als Ursache einer Erythroblastose angenommen werden kann. Die Autoren stellen an einem eigenen, serologisch identifizierten, einschlägigen Fall dar, daß auch die Antigene des Lewis-Systems eine derartige, pathogenetische Bedeutung erlangen können.

Das Lewis-Merkmal in der forensischen Medizin.

Wie oben bereits ausgeführt wurde, sind die Untersuchungsergebnisse über das Lewis-Merkmal in dem bis jetzt überblickbaren Umfange noch nicht ausreichend, um schon heute ermessen zu können, daß und inwieweit dieses in der forensischen Medizin künftig Bedeutung erlangen wird. Es erscheint daher als sehr fraglich, ob Untersuchungen über das

Lewis-Merkmal an Kindern jetzt schon zur Begutachtung unklarer Vaterschaftsverhältnisse herangezogen werden können, zumal da sich der Lewis-Phänotypus bei Kindern erst verhältnismäßig spät prägnant zu manifestieren pflegt. Die Genetik des Lewis-Merkmales ist eben momentan noch zu undurchsichtig, als daß man schon jetzt bestimmte Aussagen machen könnte.

Immerhin scheint (n. PETTENKOFER [33]) in absehbarer Zeit die Möglichkeit gegeben zu sein, das Lewis-Merkmal auf Grund dessen enger Beziehung zum Sekretor-System zur Aufklärung vor allem von Sittlichkeitsverbrechen (Schweiß im Kleidungsstück des Täters, ABH-Blutgruppensubstanz im Sperma usw.) heranzuziehen.

Eigene Untersuchungen.

Material: Von dem Blutspendedienst der Stadt München (Leiter: Dr. med. habil. L. RASCH) wurden aus den drei Landkreisen Ingolstadt, Schongau und Traunstein je 120 Blutproben zur Verfügung gestellt. An diesem Material sollte die Häufigkeit des Phänotypus Le(a+) festgestellt werden.

Technik: Bei den zu untersuchenden Blutproben wurde zuerst eine Trennung zwischen Serum und Blutkörperchen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die Blutproben zentrifugiert und das überstehende Serum entfernt. Von den Blutkörperchen wurde eine 2%ige Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. In Fortführung des Untersuchungsganges wurde ein Tropfen der Aufschwemmung in ein kleines Röhrchen gegeben und mit einem Tropfen Anti-Le^a-Serum vermischt. Nach kräftigem Schütteln wurden die Röhrchen eine Stunde lang in den auf 5° Cels. eingestellten Refrigerator gestellt. Danach wurden die Röhrchen nochmals kurz zentrifugiert (2 Min./1000 U.). Hierauf wurde das Ergebnis unter leichtem Schütteln des Röhrchens abgelesen und als positiv gewertet, wenn makroskopisch eine Agglutination sichtbar war.

Statistische Auswertung der Stichproben-Ergebnisse.

Innerhalb unserer Stichproben beobachteten wir folgende Häufigkeiten des Phänotypus Le(a+):

Ingolstadt:	20,00%
Schongau:	21,67%
Traunstein:	17,50%.

Die Stichproben umfaßten jeweils 120 verschiedene Seren.

Wir prüften zunächst, ob den Unterschieden, die wir in der Häufigkeit des Phänotypus Le(a+) innerhalb unserer Stichproben beobachteten, reale Unterschiede in der Häufigkeit dieses Phänotypus innerhalb der Teilpopulation entsprechen, denen wir die Stichproben entnahmen. Wir

führten hierzu einen Chi-Quadrat-Test durch, der für die Prüfgröße den Wert

$$\chi^2_{\text{emp.}} = 0,6663$$

ergab. Diesem Wert der Prüfgröße entspricht in der zugehörigen Chi-Quadrat-Verteilung von $n = 2$ Freiheitsgraden eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die zwischen 70% und 80% liegt. Dies bedeutet, daß statistisch keinerlei Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß zwischen den Häufigkeiten des Phänotypus Le(a+) innerhalb der von uns untersuchten Populationen Unterschiede bestehen.

Es ist somit gerechtfertigt, die 3 Einzelstichproben zu einer Gesamt-Stichprobe zusammenzufassen, aus der sich für die Häufigkeit des Phänotypus Le(a+) der Wert

$$0,1972 + 0,0412$$

errechnet. Die angegebenen Grenzen für das Vertrauensintervall beziehen sich auf das 95%-Vertrauensintervall.

Wir prüften weiter, ob sich die von uns ermittelte Häufigkeit des Phänotypus Le(a+) wesentlich von derjenigen unterscheidet, welche von RACE und SANGER auf Grund englischer Untersuchungen angegeben werden. Diese Angaben basieren auf der Untersuchung von 1796 Probanden, von denen 402 dem Phänotypus Le(a+) angehörten. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit unseren eigenen Ergebnissen mit Hilfe des Chi-Quadrat-

Tests führte zu einer Prüfgröße $\chi^2_{\text{emp.}} = 1,2402$, der in der zugehörigen

Chi-Quadrat-Verteilung von $n = 1$ Freiheitsgraden eine Überschreitungswahrscheinlichkeit zwischen 20 und 30% zukommt. Die von uns beobachtete Häufigkeit des Phänotypus Le(a+) weicht somit nicht wesentlich von derjenigen der englischen Untersuchungen ab.

Wir untersuchten weiterhin die Frage, ob die Verteilung der beiden Phänotypen Le(a+) und Le(a-) auf die verschiedenen Phänotypen des ABO-Systems eine rein zufällige ist oder nicht. Auch hier führten wir einen Chi-Quadrat-Test durch; nachstehend geben wir die zu dieser Frage gehörige Kontingenz-Tafel an. Die in Klammern angegebenen Werte innerhalb dieser Kontingenz-Tafel sind die „Erwartungswerte“, die bei rein zufälliger Verteilung der beiden Phänotypen des Le(a+)-Systems auf die Phänotypen des ABO-Systems zu erwarten wären.

	Le (a+)		Le (a-)		
A ₁	28	(16,95)	57	(68,05)	58
A ₂	5	(5,58)	23	(22,42)	28
B	8	(8,37)	34	(33,63)	42
O	22	(31,50)	136	(126,50)	158
A ₁ B	1	(1,99)	9	(8,01)	10
A ₂ B	1	(0,60)	2	(2,40)	3
	65		261		326

Die Durchführung des Chi-Quadrat-Tests ergab für die Prüfgröße den Wert

$$\chi^2_{\text{emp.}} = 13,6358,$$

welchem in der zugehörigen Chi-Quadrat-Verteilung von $n = 5$ Freiheitsgrades eine Überschreitungswahrscheinlichkeit zwischen 1% und 2% zukommt. Dieses Ergebnis muß als ein Hinweis dafür angesehen werden, daß in unserem Material ein Zusammenhang zwischen den Phänotypen Le(a+) und Le(a-) des Lewis-Systems mit den Phänotypen des ABO-Systems vorliegt; ein Vergleich der beobachteten mit den erwarteten Werten zeigt, daß es sich hierbei um ein zu häufiges Auftreten der Kombination Le(a+), A₁ und ein zu seltenes Auftreten der Kombination Le(a+), 0 handelt.

Eine entsprechende Untersuchung der Verteilung der Phänotypen Le(a+) und Le(a-) auf die beiden Phänotypen-Klassen Rh und rh des Rhesus-Systems liefert keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Systemen ($n = 1$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 0,0031$; Überschreitungswahrscheinlichkeit zwischen 95 und 98%).

Diskussion.

Unsere Untersuchung von 326 Probanden ergab im Phänotypus Le(a+) keine wesentliche Abweichung von der englischen Untersuchung von RACE a. SANGER.

Im Gegensatz zu den englischen Untersuchungen fanden wir bei unserem Material aber ein zu häufiges Auftreten des Phänotypus Le(a+) bei der Blutgruppe A₁ und ein zu seltenes Auftreten bei der Gruppe 0.

Eine Erklärung für diese Beobachtung können wir vorerst noch nicht geben.

Zusammenfassung.

Nach der ausführlichen Darstellung der verschiedenen Vererbungshypothesen des Lewis-Systems wird über eigene Untersuchungen berichtet, die auf einer Gesamtstichprobe von 326 Personen basiert.

Für den Phänotypus Le(a+) wurde eine Genhäufigkeit von $19,72 \pm 4,12$ gefunden. Damit ergibt sich praktisch keine Abweichung gegenüber den in Deutschland von RASCH in Berlin durchgeführten Untersuchungen (21,26).

Nach unserem Material ist ein Zusammenhang zwischen dem Phänotypus Le(a+) und dem ABO-System anzunehmen, da Le(a+) bei A₁ gehäuft und bei 0 zu selten auftrat.

Für einen Zusammenhang zwischen dem Phänotypus Le(a+) und dem Rh+ ergab sich kein Hinweis.

Herrn Prof. Dr. Dr. K. SALLER

erlaube ich mir für die freundliche Überlassung des Themas und die lebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Außerdem möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. F. SCHWARZFISCHER für die technischen Ratschläge und Herrn K. LIEBRICH für die Beratung bei der statistischen Auswertung danken.

Schließlich gebührt dem Leiter der Blutbank der Stadt München, Herrn Dr. med. habil. Dr. L. RASCH für die Überlassung der Blutproben mein besonderer Dank.

Literaturverzeichnis

- 1 Mourant, A. E., *Nature* (London) 158, 237, 1946.
- 2 Jakobowicz, R., Simmons, R. T., Bryce, L. M. *Med. J. Austr.* 2, 570, 1947.
- 3 Andresen, P. H., *Acta path. microbiol. Scand.* 24, 616, 1947.
- 4 Andresen, P. H., *Acta path. microbiol. Scand.* 25, 728, 1948.
- 5 Watkins, W. M., Morgan, W. T. J., *Vox sangu.* 4, 97, 1951.
- 6 Annison, E. F., Morgan, W. T. J., *Biochem. J.* 49, p. XXIV, 1951.
- 7 Race, R. R. a. Sanger, R., *The Bloodgroups in Man*, Übersetzung v. Prokop, O., 1958 Gg Thieme Verlag.
- 8 Callender, Grubb, Fisher, Morgan, Mourant, Pickles a. Race, *Nature* (London) 163, 580, 1949.
- 9 Andresen, P. H., Andersen, A., Jordal, K., Henningsen, K., *Rev. d'Hématol.* 5, 305, 1950.
- 10 Stratton, F. *Nature* (London) 170, 821, 1952.
- 11 Grubb, R., *Acta path. microbiol. Scand.* 28, 61, 1951.
- 12 Hässig, A., Meyer, W., Thommen, D., *Schw. Med. Wo.* 33, 786, 1955.
- 13 Andresen, P. H., Henningsen, K., *Acta haematol.* 5, 123, 1951.
- 14 Jordal, K., *Acta path. microbiol. Scand.* 39, 399, 1956.
- 15 Race, R. R., Sanger, R. *Blood Groups in Man*, Bl. Scient. Publ. Oxford 1954.
- 16 Simmons, R. T., Jakobowicz, R., *Med. J. Austr.* 1, 497, 1951.
- 17 Andresen, P. H., Jordal, K., *Acta path. microbiol. Scand.* 26, 636, 1949.
- 18 Mohr, J., *Acta path. microbiol. Scand.* 28, 207, 1951.
- 19 Mohr, J., *Acta path. microbiol. Scand.* 29, 339, 1951.
- 20 Lehms, H. Z., *Z. Immunf.* 66, 175, 1930.
- 21 Putkonen, T., *Acta Soc. Med. „Duodecium“* 14, 2, 1930, zit. n. (22).
- 22 Race, R. R., Sanger, R., *Blood Groups in Man*, Blackwell-Exford 1950.
- 23 Schiff u. Sasaki, *Z. Immunf.* 77, 129, 1932.
- 24 Grubb, R., *Nature* (London) 162, 933, 1950.
- 25 Sneath, J. S., Sneath, P. H. A., *Nature* (London) 176, 172, 1955.
- 26 Mäkelä, O., Mäkelä, P., *Ann. med. exp. Fenn.* 34, 157, 1956.
- 27 Brown, P. C., Glynn, L. E., Holborrow, E. J., *Vox Sangu.* 4, 1, 1959.
- 28 Grubb, R., *Rev. d'Hématol.* 5, 268, 1950.
- 29 Brendemoen, O. J., *J. Lab., clin. Med.* 34, 538, 1949.
- 30 Grubb, R., Morgan, W. T. J., *Brit. J. exp. Path.* 30, 198, 1949.
- 31 Bernstein, F., *Z. ind. Abst.- u. Vererbungsl.* 56, 233, 1930.
- 32 Rasch, L. H., *Z. Immunf.* 107, 434, 1950.
- 33 Pettenkofer, H. J., *Z. Immunf.* 110, 217, 1953.
- 34 Grubb, R., *Naturwissensch.* 40, 560, 1953.
- 35 Pettenkofer, H. J., *Naturwissensch.* 41, 46, 1954.
- 36 Iseki, S., Masaki, S., Shibasaki, K., *Proc. Jap. Acad.* 33, 492, 1957.
- 37 Krieger, V., Simmons, R. T., *Med. J. Austr.* 1, 85, 1949.
- 38 de Vriers, S. I., Smitshamp., H. S., *Brit. med. J.* 1, 280, 1951.
- 39 Brendemoen, O. J., Aas K., *Acta. med. Scand.* 141, 458, 1952.
- 40 Lauer, A., Clauss, J., Hoppe, H. H., *Dtsch. med. Wo.* 50, 1869, 1954.
- 41 Anttinen, E. E., Nevanlina, H. R., Tapiani, V., *Med. exp. Fenn.* Vol. 34, 1956.
- 42 Salmon, C. H., Malassenet, R., *Rev. d'Hématol.* 8, 183, 1953.
- 43 Pettenkofer, H. J., Hoffbauer, H., *Zbl. Gynäk.* 76, 576, 1953.
- 44 Elbel, H., Prokop, O., Schleyer, F., *Geburtsh. Frauenhkd.* 12, 214, 1952.
- 45 Rasch, L. H., *Lehrbuch d. Blutgruppenkde.*, Berlin 1954.
- 46 Saller, K., *Lehrbuch der Anthropologie*, bgr. v. Martin, R., 3. Auflage, Stuttgart 1960.

Lebenslauf!

Ich wurde geb. d. 15. März 1936 als ältestes Kind des damaligen Assistenzarztes, Dr. P. Stadler in Gräfenroda/Thür.

Von 1942 - 1946 besuchte ich die Volksschule in Ruhpolding, von 1946 - 1952 das Internat-Kloster Schäftlarn bei München, von 1952 -54 das Hum. Gymnasium mit Oberrealschule in Traunstein, wo ich im Juli 1954 das Reifezeugnis erhielt.

Alle 11 Studiensemester habe ich an der Med. Fakultät der Univ. München studiert und dieses am 30. Mai 1960 mit dem Staatsexamen für Medizin abgeschlossen.

Darzeitig bin ich als Medizinalassistent am Krankenhaus der AOK Regen-Zwiesel-Grafenau in Zwiesel/Ndb. tätig.

Hellmut Stadler

